

基于 FAERS 数据库的替西木单抗联合度伐利尤单抗致免疫相关不良事件信号挖掘与分析

贾 若, 林沛哲, 侯 炜*

中国中医科学院广安门医院, 北京 100053

摘要: **目的** 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 对替西木单抗联合度伐利尤单抗联合治疗所致免疫相关不良事件 (irAEs) 进行信号挖掘与分析, 为临床安全用药提供参考。**方法** 提取 FAERS 数据库中自 2018 年第 1 季度—2025 年第 3 季度两药联合应用的相关不良事件报告。采用报告比值比 (ROR) 等 4 种比例失调分析法进行信号挖掘, 经多重比较校正结果筛选阳性信号, 按发生频次和强度进行排序, 并重点分析其中 irAEs 信号的分布特征。**结果** 共筛选出联合用药不良事件报告 5 004 例, 涉及 2 585 位患者, 男性占比 63.7%, 65 岁以上年龄段报告例数最多, 中位不良事件诱发时间为 32 d, 多集中于用药后 30 d 内 (20.6%)。在首选术语 (PT) 层面共检测到 176 个阳性信号, 分布于 19 个系统器官分类 (SOCs), 主要集中在各类检查、胃肠、内分泌及肝胆系统疾病等。发生频次前 5 位的 PT 依次为腹泻、死亡、恶性肿瘤进展、细胞因子释放综合征、发热; 信号强度前 5 位的 PT 分别为食管纵隔瘘、肝癌破裂、免疫毒性、维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导产生的蛋白升高、疑似药物性肝损伤。进一步识别 irAEs 阳性信号 35 个, 共 523 例报告, 涉及胃肠道、肝胆、皮肤、内分泌及心肺等系统, 其中 CRS、免疫介导性小肠结肠炎、免疫介导性肝病等较为突出。**结论** 替西木单抗联合度伐利尤单抗建议将治疗首月作为重点监测窗口。临床风险管理可采用高频事件规范化识别与分级处理、高强度信号事件强调鉴别诊断前移与严密监护, 重点关注胃肠道、肝胆、皮肤、内分泌及心肺等系统不良反应, 并对食管纵隔瘘、肝癌破裂、肿瘤超进展等罕见但潜在严重事件保持警惕。

关键词: 替西木单抗; 度伐利尤单抗; 免疫相关不良事件; FAERS; 数据挖掘; 信号检测

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2026)02 - 0488 - 17

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.02.036

Signal mining and analysis of immune-related adverse events induced by tremelimumab combined with durvalumab based on the FAERS database

JIA Ruo, LIN Peizhe, HOU Wei

Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Abstract: Objective To investigate immune-related adverse events (irAEs) associated with tremelimumab plus durvalumab combination therapy by mining and analyzing signals from the FAERS database, thereby providing evidence for clinical medication safety. **Methods** Relevant adverse event reports associated with the combined use of the two drugs from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2025 were extracted from the FAERS database. Signal mining was performed using four disproportionality analysis methods, including the reporting odds ratio (ROR). Positive signals were screened based on results adjusted for multiple comparisons, ranked by frequency and strength of occurrence, with a focus on analyzing the distribution characteristics of irAE signals. **Results** A total of 5 004 adverse drug event reports associated with the combination therapy were screened, involving 2 585 patients. Among them, males accounted for 63.7%, and the age group of 65 years and older had the highest number of reports. The median time to onset of adverse drug events was 32 days, with a concentration of reports within 30 days after treatment initiation (20.6%). At the preferred term (PT) level, 176 positive signals were detected, distributed across 19 system organ classes (SOCs), primarily in categories such as

收稿日期: 2025-12-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82074239); 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划 (ZYXCXTD-C-202205); 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目 (CI2021A01801); 中国中医科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费项目 (ZZ15-XY-PT-16); 中央高水平中医医院临床研究和成果转化能力提升项目 (HLCMHPP2023085)

作者简介: 贾 若, 女, 硕士研究生, 主要研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail: j649170991@163.com

*通信作者: 侯 炜 E-mail: houwei64@126.com

investigations, gastrointestinal disorders, endocrine disorders, and hepatobiliary diseases. The top five PTs by frequency were diarrhea, death, malignant neoplasm progression, cytokine release syndrome, and pyrexia. The top five PTs by signal strength were esophago-mediastinal fistula, hepatic rupture, immune toxicity, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) elevation, and suspected drug-induced liver injury. Further analysis identified 35 irAE-positive signals, involving 523 reports, which affected systems including gastrointestinal, hepatobiliary, skin, endocrine, and cardiopulmonary. Among these, cytokine release syndrome, immune-mediated enterocolitis, and immune-mediated hepatitis were particularly prominent. **Conclusion** The combination therapy of tremelimumab and durvalumab suggesting that the first month of treatment should be considered a critical monitoring window. Clinical risk management may adopt strategies including standardized recognition and graded management for high-frequency events, as well as emphasizing early differential diagnosis and intensive monitoring for high-strength signal events. Particular attention should be paid to adverse reactions involving the gastrointestinal, hepatobiliary, skin, endocrine, and cardiopulmonary systems, while vigilance should be maintained for rare but potentially severe events such as esophago-mediastinal fistula, hepatic rupture, and hyperprogression.

Key words: tremelimumab; durvalumab; immune-related adverse events; FAERS; data mining; signal detection

近年来,免疫检查点抑制剂(ICIs)联合治疗方案已逐步成为晚期实体瘤领域的关键治疗手段,旨在通过协同作用提升抗肿瘤效果。当前临床上应用最广泛的组合主要针对 2 个靶点:其一为程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)或其配体 PD-L1,其二则是细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)^[1-2]。替西木单抗作为一种全人源化的抗 CTLA-4 单克隆抗体,已于 2022 年 10 月获得美国食品药品监督管理局(FDA)的上市批准,成为继伊匹木单抗后全球第 2 个用于临床的 CTLA-4 抑制剂,但目前该药尚未在中国境内上市^[3]。度伐利尤单抗则是较早获批的人源化抗 PD-L1 单抗,早在 2017 年 5 月就已投入临床应用^[4]。目前, FDA 已推荐将这 2 种药物联合用于不可切除肝细胞癌以及转移性非小细胞肺癌的一线治疗^[5-6]。这种双重 ICIs 的联合阻断在提升治疗效果的同时,也因免疫系统被过度激活而导致免疫相关不良事件(irAEs)的发生率增加或严重程度加剧^[7-8]。这些不良事件可累及多个器官系统,常见受累部位包括皮肤、胃肠道、肺、肝及内分泌腺体等^[9]。尽管随机对照试验(RCTs)已为该联合方案的安全性提供了初步数据支持,但由于这类研究通常纳入标准严格、样本量有限且观察时间相对较短,往往难以全面反映真实世界中那些罕见、迟发或严重程度较高的不良事件。

为更系统地评估该联合方案的安全性,本研究基于美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据库所收录的真实世界数据,对替西木单抗联合度伐利尤单抗的安全性进行了分析,对该联合治疗方案在真实世界中可能关联的不良事件信号进行系统挖掘与分析,且将 irAEs 阳性信号列为重点关注对象。最后,本研究将分析结果与已有临床试验披露的安

全性信息进行对比分析,以期为临床安全用药提供更全面的参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

提取 FAERS 数据库中 2018 年第 1 季度—2025 年第 3 季度的不良事件原始报告文件。每季度数据包通常包括 7 个组成部分,分别为人口统计学资料(DEMO)、报告来源信息(RPSR)、药物与生物制品信息(DRUG)、不良事件信息(REAC)、患者结局情况(OUTC)、药物治疗起止时间(THER)以及药物适应证(INDI)。

1.2 数据提取

在 DRUG 文件中,药物角色主要分为 4 种:主要怀疑药物(PS)、次要怀疑药物(SS)、伴随药物(C)以及相互作用药物(I)。为筛选替西木单抗与度伐利尤单抗联合用药相关病例,本研究的纳入标准如下:(1)替西木单抗记为“PS”,且度伐利尤单抗同时记为“PS”“SS”“C”或“I”;(2)度伐利尤单抗列为“PS”,且替西木单抗同时被记录为“PS”“SS”“C”或“I”。以上 2 种情况均纳入联合用药病例。使用医学主题词(MeSH)检索替西木单抗的通用名“tremelimumab”、商品名“IMJUDO”、研发代码“MEDI4737”以及度伐利尤单抗的通用名“durvalumab”、商品名“IMFINZI”、研发代码“MEDI4736”,以最大化实现检索的全面性。

1.3 数据清洗

针对同一病例在不同时间或不同来源的重复上报,依据 CASEID 和 PRIMARYID 的优先级规则进行去重,保留最新且信息最完整的记录;对于关键信息完全一致的报告亦予以剔除,确保数据的唯

一性和准确性。

1.4 数据标准化

本研究采用《国际医学用语词典》(MedDRA)中的系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对纳入的相关不良事件报告进行标准化处理和归类分析^[10]。其中 SOC 用于界定不良事件所属的系统器官类别,PT 则为不良事件提供了标准化的名称。在明确 irAEs 的分析范围时,主要参照美国国家癌症研究所常见不良事件评价标准 5.0 版及相关领域的文献定义^[11]。

1.5 统计分析

首先使用描述性统计方法:用频数和百分比描述替西木单抗与度伐利尤单抗联合用药相关不良事件报告的数量及其特征;对于年龄等连续变量,采用中位数(四分位距)的形式描述其分布特征。随后基于比例失衡法的四格表,采用 4 种比例失衡法对替西木单抗和度伐利尤单抗联合用药的不良事件报告进行信号检测,包括报告比值比法(ROR)、比例报告比值比法(PRR)、多项伽玛泊松分布缩减法(MGPS)、贝叶斯置信区间递进神经网络法(BCPNN)。不良事件信号挖掘的核心目的是评估某种药物是否与特定不良事件的异常升高发生率相关,从而判断该药物与不良事件之间是否存在统计学上显著的关联。

为确认不良事件阳性信号的可靠性并降低假阳性率,本研究要求同时满足上述 4 种算法的判定阈值标准,方可确认产生 1 个不良事件阳性信号。鉴于本研究在 PT 层面需对多个不良事件同时进行并行检验,若不进行多重比较校正将增加 I 类错误风险。为进一步降低假阳性并提升信号列表的可信度,本研究在“4 种算法一致判定”基础上,补充开展 Benjamini-Hochberg(BH)法的假发现率(FDR)校正:对 PRR 对应的 χ^2 检验获得 P 值;若期望频数较小则改用 Fisher 精确检验获得 P 值,并分别计算 BH 校正后的 Q 值,以 $Q < 0.05$ 作为统计显著性的辅助判定标准。本研究识别的阳性信号属于药物警戒意义上的“统计学关联信号”,用于提示潜在风险并生成后续验证假设,而非确立因果关联。具体计算公式及判定阈值标准见表 1、2。不良事件的诱发时间计算为从开始使用药物(THER 文件)到发生不良事件(DEMO 文件)的时间间隔。所有统计分析均使用 R 软件 4.5.2 版进行,结果汇总整理采用 WPS Office 2025 版。

表 1 比例失衡法四联表

Table 1 Four fold table of measurements of disproportionality

药物	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

a: 应用目标药物后发生目标不良事件的报告数; b: 应用目标药物但未发生目标不良事件的报告数; c: 未应用目标药物但发生目标不良事件的报告数; d: 既未应用目标药物也未发生目标不良事件的报告数。

a: Number of reports of target adverse events that occurred after application of the target drug; b: Number of reports where the target drug was applied but no target adverse events occurred; c: Number of reports where the target drug was not applied but a target adverse event occurred; d: Number of reports where neither the target drug was applied nor a target adverse event occurred.

表 2 信号计算公式及信号阈值标准

Table 2 Signal detection methods and signal threshold standards

方法	计算公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	95% CI 下限 > 1 , $a \geq 3$, 则提示生成 1 个阳性信号
	$SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$	
	$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	$PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$, $a \geq 3$, 则提示生成 1 个阳性信号
	$\chi^2 = \frac{\left(ab-cd - \frac{N}{2}\right)^2 \times N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	
MGPS	$EBGM = \frac{a/(a+b+c+d)}{(a+c)(a+b)}$	EBGM ₀₅ 下限 > 2 , 则提示生成 1 个阳性信号
	$EBGM_{05} = e^{\ln(EBGM) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	
BCPNN	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+c)(a+b)}$	IC ₀₂₅ 下限 > 0 , $a \geq 3$, 则提示生成 1 个阳性信号
	$IC_{025} = E(IC) - 2\sqrt{V(IC)}$	

1.6 偏倚控制

为降低自发报告数据库研究中常见的适应证混杂与合并用药混杂对信号检测的影响,本研究在

主分析基础上补充开展 2 项敏感性分析：(1) 主要适应证的分层稳健性分析：基于报告的适应证信息 (INDI_PT)，若同一病例内存在多项肿瘤相关适应证，则按出现频次最高原则确定其主要肿瘤适应证；以此为分层依据，将病例分为肝细胞癌、非小细胞肺癌等主要层别，分别统计各层中关键 PT 的频数与构成比；同时在各适应证层内部进行病例-病例 (case-case) 对照：以“某适应证层别病例”对比“其余适应证病例”，对每个 PT 构建四联表，计算 ROR_{case-case} 及其 95% CI，并采用 Fisher 精确检验获得 *P* 值；多重比较采用 BH 法进行 FDR 校正，报告 *Q* 值。(2) 排除其他 ICI 作为可疑药物的敏感性分析：在药物角色编码 (ROLE_COD) 中识别除研究药物之外的其他 ICI 被标注为 PS 或 SS 的报告，将这部分病例从分析数据中剔除，之后重复统计 PT 构成；并通过前 50 位 PT 重合度和 PT 频数秩相关系数评估信号构成的稳定性。

2 结果

在 FAERS 数据库中筛选初始数据集中包含 23 607 454 条记录，经过去重后，获得有效记录 19 682 792 条。基于预设的联合用药筛选标准，最终识别出与两药联合使用相关的不良事件报告 5 004 例，涉及 2 585 位患者。后续分析包括临床特征描述、诱发时间分析、信号检测及分层分析。

2.1 替西木单抗和度伐利尤单抗联合使用不良事件分析

本研究共纳入 5 004 份与替西木单抗和度伐利尤单抗联合治疗相关的不良事件报告，涉及患者 2 585 位。在性别分布上，男性占多数，为 63.7%，女性占比为 21.8%。患者年龄集中分布在 65~85 岁，该年龄段占比为 47.7%，年龄中位数为 69 岁，以老年患者为主。从报告来源分布来看，日本上报的病例数量位居首位，占 51.9%，其次为美国，占比 11.5%。报告来源绝大多数为医疗专业人员 (94.8%)。最常见的适应证为肝细胞癌 (1 038 例，40.2%) 和非小细胞肺癌 (707 例，27.4%)。在明确结局的报告中，具有严重结局的报告 [包括死亡 (723 例)、危及生命 (245 例)、住院或延长住院 (822 例) 以及致残 (5 例)] 占总数的 69.5%。不良事件诱发时间存在大量缺失值，有记录的数据主要集中于用药后 30 d 内 (20.6%)，见表 3。

为了解不良事件报告随时间的变化，本研究分析了 2018—2024 年各年度的报告数量。结果显示，

在 2020 年之前，相关报告较少，其中 2018 年记录 1 例，2019 年记录 1 例。2020 年报告数量显著增加至 650 例，其后在 2021、2022 年分别回落至 27、34 例。2023 年后，报告数量再次呈现明显的上升趋势。

在清理数据阶段，排除记录缺失、信息不准及发生时间不明的报告后，最终共筛选出 1 089 例具有明确诱发时间的不良事件 (占总样本的 42.1%)。就时间分布而言，治疗后的首月内共记录到 533 例不良事件，之后进一步减少。从时间分布特征看，平均诱发时间为 67.7 d，中位诱发时间为 32 d (四分位距：14~74 d)，标准差为 150.6 d，表明事件发生时间呈现右偏且离散度较高的分布特点。为进一步描述不良事件发生率随时间的变化趋势，本研究采用韦伯分布对其时间动态特征进行拟合。基于全部 1 089 例数据，在 R 语言环境中建立的模型参数估计结果为：形状参数 $\beta=0.80$ (95% CI: 0.75~0.87)，尺度参数 $\alpha=57.85$ (95% CI: 53.57~62.47)。

2.2 替西木单抗和度伐利尤单抗联合使用在 SOC 水平的阳性信号

在涉及的 27 个 SOC 中，与联合用药相关的不良反应涉及其中 25 类，见表 4。主要涵盖胃肠道系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、肝胆系统疾病、感染及侵袭类疾病等。其中肝胆系统疾病、血液及淋巴系统疾病、内分泌系统疾病以及免疫系统疾病这 4 个 SOC 被识别为阳性信号。

2.3 替西木单抗和度伐利尤单抗联合使用在 PT 水平的阳性信号及累及的 SOC 分类

该联合用药共检出 176 个阳性信号，经 FDR 校正后，仍保持阳性判定的信号为 176 个 (占 100.0%)，且最大 *Q* 值为 0.011 85，分布于 19 个 SOC，累计报告病例数达 2 719 例 (表 5)。从阳性信号数量分布看，检查类和胃肠道疾病 SOC 包含的信号数最多 (19 个，占 10.7%)。从报告频率来看，胃肠道疾病相关 SOC 的报告例数最高 (487 例)，其次为肝胆系统疾病 (390 例) 和检查类 (227 例)。

发生频次排名前 5 位的 PT 依次为腹泻、死亡、恶性肿瘤进展、细胞因子释放综合征、发热，见表 6；信号强度排名前 5 位的 PT 分别为食管纵隔瘘、肝癌破裂、免疫毒性、维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导产生的蛋白升高、疑似药物性肝损伤，共累计 19 个 SOC，主要集中在各类检查、胃肠道系统疾病、内分泌系统疾病、肝胆系统疾病等，发生频次最多的

表 3 替西木单抗和度伐利尤单抗联合使用的不良事件基线信息

Table 3 Baseline information for adverse event associated with the combination use of tremelimumab and durvalumab

项目		n/例	占比/%	项目		n/例	占比/%
性别	女性	564	21.8	报告年份	2024	549	21.2
	男性	1 647	63.7		2025	1 036	40.1
	未知	374	14.5	适应证	肝细胞癌	1 038	40.2
年龄/岁	<18	2	0.1		非小细胞肺癌	707	27.4
	18≤年龄<65	670	25.9	上报人员	医疗专业人员	1 695	94.8
	65≤年龄<85	1 233	47.7		非医疗专业人员	28	1.1
	≥85	56	2.2	未知	105	4.1	
	未知	624	24.1	结局	死亡	723	28.0
	平均数 (SD)	67.9 (20.5)			危及生命	245	9.5
	中位数 (Q1, Q3)	69 (60, 75)			住院或延长住院	822	31.8
最小值, 最大值	7, 85		残疾		5	0.2	
体质量/kg	<50	75	2.9		其他	706	27.3
	>100	18	0.7		未知	84	3.2
	50~100	506	19.6		诱发时间/d	0~30	533
上报国家 (前 5)	未知	1 986	76.8	31~60		215	8.3
	日本	1 342	51.9	61~90		136	5.3
	美国	296	11.5	91~120		77	3.0
	加拿大	231	8.9	121~150		32	1.2
	欧盟	121	4.7	151~180		16	0.6
法国	72	2.8	181~360	52		2.0	
报告年份	2018	1	0.1	>360	28	1.1	
	2019	1	0.1	未知	1 496	57.9	
	2020	650	25.1	平均值 (SD)	67.7 (150.6)		
	2021	27	1.0	中位数 (Q1, Q3)	32 (14, 74)		
	2022	34	1.3	最小值, 最大值	1, 3 657		
	2023	287	11.1				

表 4 替西木单抗和度伐利尤单抗联合使用不良事件在 SOC 中的信号强度

Table 4 Signal strength of adverse event associated with the combination use of tremelimumab and durvalumab in SOC

SOC	n/例	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
胃肠道系统疾病	728	1.83 (1.69, 1.98)	1.71 (234.74)	1.71 (1.58)	0.77 (0.66)
全身性疾病及给药部位各种反应	522	0.55 (0.50, 0.61)	0.60 (169.07)	0.60 (0.55)	-0.74 (-0.87)
肝胆系统疾病*	444	10.49 (9.51, 11.56)	9.65 (3 469.86)	9.64 (8.74)	3.27 (3.10)
感染及侵袭类疾病	353	1.37 (1.23, 1.53)	1.34 (32.89)	1.34 (1.21)	0.43 (0.27)
各类检查	349	1.16 (1.04, 1.29)	1.14 (6.79)	1.14 (1.03)	0.19 (0.03)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	318	1.37 (1.23, 1.54)	1.35 (30.39)	1.35 (1.21)	0.43 (0.27)
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状及息肉状)	281	2.25 (2.00, 2.54)	2.18 (184.73)	2.18 (1.93)	1.13 (0.94)
皮肤及皮下组织类疾病	277	1.02 (0.90, 1.15)	1.02 (0.06)	1.02 (0.90)	0.02 (-0.16)
神经系统疾病	238	0.54 (0.48, 0.62)	0.57 (86.76)	0.57 (0.50)	-0.82 (-1.01)
内分泌系统疾病*	212	17.16 (14.95, 19.69)	16.48 (3 084.92)	16.45 (14.34)	4.04 (3.74)
血液及淋巴系统疾病*	205	2.50 (2.17, 2.87)	2.44 (176.66)	2.44 (2.12)	1.29 (1.07)
代谢及营养类疾病	200	1.87 (1.63, 2.16)	1.84 (78.24)	1.84 (1.60)	0.88 (0.66)
心脏器官疾病	195	1.52 (1.31, 1.75)	1.50 (33.00)	1.50 (1.30)	0.58 (0.37)
肾及泌尿系统疾病	168	1.82 (1.56, 2.13)	1.80 (60.32)	1.80 (1.54)	0.84 (0.61)
免疫系统疾病*	164	3.03 (2.60, 3.54)	2.97 (216.07)	2.97 (2.54)	1.57 (1.32)
各类肌肉骨骼及结缔组织疾病	120	0.45 (0.37, 0.54)	0.46 (79.07)	0.46 (0.39)	-1.11 (-1.37)
各类损伤、中毒及操作并发症	90	0.15 (0.13, 0.19)	0.17 (407.52)	0.17 (0.14)	-2.56 (-2.85)
血管与淋巴管类疾病	73	0.68 (0.54, 0.86)	0.69 (10.44)	0.69 (0.55)	-0.54 (-0.87)
眼器官疾病	26	0.26 (0.18, 0.38)	0.26 (55.45)	0.26 (0.18)	-1.94 (-2.45)
精神类疾病	23	0.08 (0.05, 0.12)	0.08 (250.94)	0.08 (0.05)	-3.61 (-4.14)
外科及内科操作	8	0.12 (0.06, 0.23)	0.12 (54.11)	0.12 (0.06)	-3.10 (-3.91)
耳及迷路类疾病	5	0.23 (0.10, 0.55)	0.23 (12.90)	0.23 (0.10)	-2.12 (-3.10)
生殖系统及乳腺疾病	3	0.07 (0.02, 0.21)	0.07 (38.32)	0.07 (0.02)	-3.87 (-4.93)
社会环境	1	0.04 (0.01, 0.30)	0.04 (21.88)	0.04 (0.01)	-4.57 (-5.67)
先天性、家族性及遗传性疾病	1	0.07 (0.01, 0.47)	0.07 (13.15)	0.07 (0.01)	-3.91 (-5.05)

*表示在算法中具有统计学意义的信号 (同时满足 4 种计算方法的标准)。

* Indicates signals that are statistically significant in the algorithm (satisfying the criteria of all four calculation methods simultaneously).

表 5 替西木单抗和度伐利尤单抗联合使用不良事件的 SOC 分类情况 (按信号数量排序)

Table 5 SOC Classification of adverse event associated with the combination of tremelimumab and durvalumab (sorted by number of signals)

SOC (报告数)	信号数 (占比/%)	PT (报告数)
各类检查 (227)	19 (10.7)	维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导产生的蛋白升高 (3); 美国东部肿瘤协作组体能状态评分恶化 (12); 促肾上腺皮质激素降低 (4); 白细胞介素水平升高 (3); 甲胎蛋白升高 (4); 胰酶升高 (8); 癌胚抗原升高 (3); 脂肪酶升高 (10); 淀粉酶升高 (6); 肿瘤标志物升高 (5); 中性粒细胞计数降低 (38); 肌钙蛋白升高 (4); 肝功能检查异常 (10); 嗜酸性粒细胞计数升高 (4); 肌酸磷酸激酶升高 (13); 血小板计数降低 (46); 天冬氨酸氨基转移酶升高 (22); C 反应蛋白升高 (12); 丙氨酸氨基转移酶升高 (20)
胃肠道系统疾病 (487)	19 (10.7)	食管纵隔瘘 (3); 免疫介导性小肠结肠炎 ^a (91); 免疫介导性胰腺炎 ^a (8); 血性腹水 (3); 自身免疫性胰腺炎 ^a (5); 小肠结肠炎 (37); 自身免疫性结肠炎 ^a (3); 结肠炎 (83); 食管静脉曲张出血 (4); 胃肠穿孔 (4); 肠炎 (6); 大肠穿孔 (4); 下消化道出血 (6); 小肠梗阻 (8); 肠梗阻 (7); 上消化道出血 (8); 腹水 (13); 胰腺炎 (23); 腹泻 (169)
肝胆系统疾病 (390)	17 (9.6)	疑似药物性肝损伤 (5); 免疫介导性肝病 ^a (57); 免疫介导性胆管炎 ^a (3); 免疫介导性肝炎 ^a (21); 急性胆管炎 (7); 胆管狭窄 (4); 胆管炎 (15); 肝脏疾病 (87); 肝功能异常 (65); 自身免疫性肝炎 ^a (11); 药物性肝损伤 (42); 胆管结石 (3); 肝炎 (22); 肝衰竭 (22); 肝硬化 (11); 胆囊炎 (5); 黄疸 (10)
感染及侵染类疾病 (127)	15 (8.5)	胆道感染 (11); 自发性细菌性腹膜炎 (3); 感染性小肠结肠炎 (9); 颈部脓肿 (3); 肝脓肿 (8); 肝脏感染 (3); 脑膜炎 (5); 脑炎 (4); 耶氏肺孢子菌肺炎 (7); 阑尾炎 (5); 皮肤感染 (6); 艰难梭状芽孢杆菌性结肠炎 (5); 感染性吸入性肺炎 (9); 感染性休克 (14); 脓毒症 (35)
内分泌系统疾病 (187)	15 (8.5)	免疫介导性垂体炎 ^a (9); 免疫介导性肾上腺功能不全 ^a (13); 促肾上腺皮质激素缺乏 (12); 垂体功能减退 (15); 免疫介导性甲状腺功能减退 ^a (7); 下丘脑-垂体疾病 (9); 垂体炎 (11); 肾上腺疾病 (9); 肾上腺功能不全 (48); 甲状旁腺功能减退 (3); 甲状腺炎 (11); 继发性肾上腺皮质功能不全 (5); 甲状旁腺危象 (3); 甲状腺功能减退 (23); 甲状腺功能亢进 (9)
各类神经系统疾病 (94)	13 (7.3)	免疫介导性重症肌无力 ^a (3); 免疫介导性大脑炎 ^a (3); 肌无力综合征 ^a (4); 重症肌无力 ^a (20); 周围运动神经病变 (3); 肝性脑病 (20); 自身免疫性脑炎 ^a (3); 格林巴利综合征 ^a (5); 神经根病 (3); 单瘫 (3); 脑病 (12); 脑部梗死 (10); 脑水肿 (5)
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状及息肉状) (218)	11 (6.2)	肝癌破裂 (28); 肿瘤超进展 (8); 肿瘤破裂 (6); 肿瘤性发热 (3); 肿瘤假性进展 (4); 肿瘤出血 (6); 恶性肿瘤进展 (129); 肺转移 (11); 肝细胞癌 (7); 骨转移 (11); 中枢神经系统转移 (5)
肾及泌尿系统疾病 (89)	10 (5.6)	自身免疫性肾炎 ^a (3); 免疫介导性肾脏疾病 ^a (4); 免疫介导性肾炎 ^a (4); 肾前性肾衰竭 (5); 尿路梗阻 (3); 肾炎 (3); 肾脏疾病 (30); 肾病综合征 (4); 小管间质性肾炎 (9); 肾功能损害 (24)
呼吸系统、胸及纵隔疾病 (173)	9 (5.1)	免疫介导性肺病 ^a (7); 肺毒性 (19); 肺部阴影 (5); 间质性肺病 (61); 肺炎 (29); 呃逆 (7); 喉头水肿 (5); 胸腔积液 (26); 肺部疾病 (14)
心脏器官疾病 (118)	9 (5.1)	免疫介导性心肌炎 ^a (24); 心肌炎 (48); 完全性房室传导阻滞 (6); 心包填塞 (4); 心房扑动 (6); 心包积液 (13); 应激性心肌病 (3); 心肌病 (7); 心包炎 (7)
皮肤及皮下组织类疾病 (98)	8 (4.5)	免疫介导性皮炎 ^a (27); 药疹 (16); 多形性红斑 (8); 皮肤毒性 (4); 皮肤疾病 (21); 类天疱疮 ^a (4); 斑丘疹 (10); 史蒂文斯-约翰逊综合征 ^a (8)
代谢及营养类疾病 (85)	7 (3.9)	暴发性 1 型糖尿病 ^a (9); 1 型糖尿病 ^a (7); 肿瘤溶解综合征 (5); 酸中毒 (4); 糖尿病酮症酸中毒 (10); 低钠血症 (17); 脱水 (33)
免疫系统疾病 (139)	6 (3.4)	免疫毒性 ^a (7); 细胞因子风暴 ^a (6); 免疫介导性不良反应 ^a (9); 细胞因子释放综合征 ^a (106); 嗜血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症 ^a (7); 自身免疫性疾病 ^a (4)
各类肌肉骨骼及结缔组织疾病 (39)	5 (2.8)	免疫介导性肌炎 ^a (8); 肌炎 (22); 多发性肌炎 (3); 风湿性多肌痛 (3); 多发性关节炎 (3)
全身性疾病及给药部位各种反应 (148)	5 (2.8)	体力状态下降 (6); 猝死 (13); 局部水肿 (3); 多器官功能障碍综合征 (22); 发热 (104)
血液及淋巴系统疾病 (80)	5 (2.8)	免疫性血小板减少症 ^a (13); 发热性中性粒细胞减少症 (45); 血细胞减少症 (6); 血液毒性 (4); 骨髓抑制 (12)
各类损伤、中毒及操作并发症 (3)	1 (0.5)	放射性肺炎 (3)
血管与淋巴管类疾病 (10)	1 (0.5)	栓塞 (10)
眼器官疾病 (7)	1 (0.5)	眼睑下垂 (7)

^a 直接包含“免疫”相关描述或明确为免疫介导的疾病。^a directly contains descriptions related to “immunity” or is explicitly classified as an immune-mediated disease.

表 6 替西木单抗和度伐利尤单抗联合用药不良事件报告例数排序前 30 位的信号

Table 6 Top 30 signals ranked by number of adverse event for the combination of tremelimumab and durvalumab

PT	n/例	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
腹泻*	169	3.38 (2.90, 3.94)	3.30 (274.11)	3.30 (2.83)	1.72 (1.48)
死亡	162	2.37 (2.03, 2.78)	2.33 (124.55)	2.33 (1.99)	1.22 (0.98)
恶性肿瘤进展*	129	16.72 (14.04, 19.92)	16.32 (1 855.05)	16.29 (13.68)	4.03 (3.61)
细胞因子释放综合征*	106	83.32 (68.69, 101.08)	81.58 (8 373.27)	80.95 (66.73)	6.34 (5.25)
发热*	104	3.78 (3.12, 4.60)	3.73 (208.59)	3.73 (3.07)	1.90 (1.58)
免疫介导的小肠结肠炎*	91	393.97 (318.99, 486.58)	386.83 (33 765.06)	372.99 (302.00)	8.54 (5.90)
肝脏疾病*	87	25.05 (20.26, 30.97)	24.63 (1 969.37)	24.58 (19.88)	4.62 (3.97)
结肠炎*	83	28.28 (22.76, 35.15)	27.83 (2 142.47)	27.76 (22.34)	4.79 (4.08)
皮疹	78	2.16 (1.73, 2.70)	2.14 (47.69)	2.14 (1.71)	1.10 (0.75)
肝功能异常*	65	22.48 (17.60, 28.72)	22.20 (1 314.01)	22.16 (17.34)	4.47 (3.71)
间质性肺疾病*	61	16.13 (12.53, 20.76)	15.94 (853.71)	15.92 (12.37)	3.99 (3.31)
免疫介导性肝脏疾病*	57	451.07 (345.52, 588.87)	445.95 (24 265.01)	427.65 (327.58)	8.74 (5.29)
感染性肺炎	53	1.93 (1.47, 2.53)	1.92 (23.39)	1.92 (1.46)	0.94 (0.52)
心肌炎*	48	57.33 (43.11, 76.24)	56.79 (2 616.99)	56.49 (42.48)	5.82 (4.31)
肾上腺功能不全*	48	53.35 (40.12, 70.95)	52.85 (2 429.91)	52.59 (39.55)	5.72 (4.26)
血小板计数降低*	46	5.42 (4.06, 7.25)	5.38 (164.26)	5.38 (4.02)	2.43 (1.88)
发热性中性粒细胞减少症*	45	8.58 (6.40, 11.51)	8.51 (298.41)	8.51 (6.34)	3.09 (2.44)
药物诱导的肝损伤*	42	18.44 (13.61, 24.99)	18.29 (685.73)	18.26 (13.48)	4.19 (3.26)
贫血	41	2.66 (1.96, 3.62)	2.65 (42.11)	2.65 (1.95)	1.40 (0.90)
食欲减退	41	2.09 (1.54, 2.84)	2.08 (23.09)	2.08 (1.53)	1.06 (0.57)
呕吐	39	1.04 (0.76, 1.43)	1.04 (0.07)	1.04 (0.76)	0.06 (-0.40)
不适	38	1.06 (0.77, 1.45)	1.06 (0.11)	1.06 (0.77)	0.08 (-0.39)
中性粒细胞计数降低*	38	11.95 (8.68, 16.45)	11.87 (378.02)	11.86 (8.62)	3.57 (2.75)
小肠结肠炎*	37	86.82 (62.74, 120.12)	86.18 (3 089.77)	85.48 (61.78)	6.42 (4.26)
脓毒症*	35	3.89 (2.79, 5.42)	3.87 (74.57)	3.87 (2.77)	1.95 (1.36)
脱水*	33	3.05 (2.17, 4.30)	3.04 (45.22)	3.04 (2.16)	1.60 (1.02)
急性肾损伤	31	1.98 (1.39, 2.82)	1.97 (14.89)	1.97 (1.38)	0.98 (0.42)
肾脏疾病*	30	7.97 (5.57, 11.42)	7.93 (181.77)	7.93 (5.54)	2.99 (2.18)
恶心	29	0.46 (0.32, 0.66)	0.46 (18.73)	0.46 (0.32)	-1.12 (-1.63)
肺部炎症*	29	13.83 (9.60, 19.93)	13.76 (342.74)	13.74 (9.54)	3.78 (2.74)

*表示在算法中具有统计学意义的信号（同时满足 4 种计算方法的标准）。

* Indicates signals that are statistically significant in the algorithm (satisfying the criteria of all four calculation methods simultaneously).

irAEs 为细胞因子释放综合征（106 例次）、免疫介导性小肠结肠炎（91 例次）、免疫介导性肝病（57 例次）等，见表 7。信号强度最高的 irAE 为免疫毒性、免疫介导性皮炎、免疫介导性肝病、免疫介导性小肠结肠炎等，见表 8。

2.4 敏感性分析结果

共纳入病例 2 585 例，其中 2 260 例（87.4%）具有可用的 PT 编码信息。按主要肿瘤适应证分层后，肝细胞癌组 1 038 例（40.2%），非小细胞肺癌组 707 例（27.4%），其余适应证组合计 840 例

（32.5%）。肝细胞癌组与非小细胞肺癌组中具备可用 PT 编码的病例比例分别为 85.5%与 89.3%。

（1）主要适应证的分层稳健性分析：关键 irAEs 在各适应证层中均有报告，且组内构成比较高。具体而言，肝细胞癌组常见腹泻（8.3%）、免疫介导性小肠结肠炎（5.7%）、肝脏疾病（5.5%）及免疫介导性肝脏疾病（4.1%）；非小细胞肺癌组常见细胞因子释放综合征（9.3%）、腹泻（6.2%）、皮疹（4.5%）、间质性肺疾病（3.7%）和肾上腺功能不全（3.5%）。case-case 对照分析显示：与其他适应证相比，肝细

表 7 替西木单抗和度伐利尤单抗联合用药不良事件信号强度排序前 30 位的信号

Table 7 Top 30 signals ranked by signal strength adverse event for the combination of tremelimumab and durvalumab

PT	n/例	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)	FDR
食管纵隔瘘	3	2 600.95 (733.74, 9 219.83)	2 599.40 (6 233.75)	2 079.72 (586.70)	11.02 (0.38)	1.08×10^{-9}
肝癌破裂	28	1 682.58 (1 127.80, 2 510.28)	1 673.17 (40 306.90)	1 441.39 (966.13)	10.49 (4.26)	1.26×10^{-77}
免疫毒性	7	1 457.70 (660.61, 3 216.57)	1 455.66 (8 926.01)	1 277.02 (578.73)	10.32 (1.90)	1.13×10^{-19}
维生素K缺乏或拮抗剂II 诱导产生的蛋白升高	3	557.35 (174.40, 1 781.20)	557.01 (1 580.38)	528.74 (165.45)	9.05 (0.50)	6.84×10^{-8}
疑似药物性肝损伤	5	500.38 (203.89, 1 228.03)	499.88 (2 375.24)	477.00 (194.36)	8.90 (1.36)	3.35×10^{-12}
免疫介导性皮炎	27	483.31 (328.27, 711.58)	480.71 (12 354.21)	459.51 (312.11)	8.84 (4.17)	4.22×10^{-61}
肿瘤超进展	8	470.70 (231.65, 956.43)	469.95 (3 581.72)	449.67 (221.30)	8.81 (2.16)	1.12×10^{-18}
免疫介导性肝脏疾病	57	451.07 (345.52, 588.87)	445.95 (24 265.01)	427.65 (327.58)	8.74 (5.29)	3.75×10^{-126}
免疫介导的小肠结肠炎	91	393.97 (318.99, 486.58)	386.83 (33 765.06)	372.99 (302.00)	8.54 (5.90)	1.57×10^{-195}
免疫介导性垂体炎	9	318.87 (164.17, 619.31)	318.29 (2 762.13)	308.87 (159.03)	8.27 (2.35)	1.97×10^{-19}
免疫介导性胰腺炎	8	307.43 (152.11, 621.36)	306.94 (2 369.61)	298.17 (147.52)	8.22 (2.15)	2.86×10^{-17}
免疫介导性肾上腺 功能不全	13	289.57 (166.77, 502.81)	288.82 (3 627.98)	281.04 (161.86)	8.13 (2.96)	5.29×10^{-27}
免疫介导性心肌炎	24	242.49 (161.63, 363.81)	241.34 (5 613.99)	235.88 (157.23)	7.88 (3.92)	2.03×10^{-47}
胆道感染	11	234.41 (128.87, 426.35)	233.89 (2 494.77)	228.77 (125.78)	7.84 (2.67)	4.24×10^{-22}
促肾上腺皮质激素缺乏	12	183.93 (103.86, 325.70)	183.49 (2 140.17)	180.32 (101.83)	7.49 (2.80)	9.36×10^{-23}
自身免疫肾炎	3	167.80 (53.61, 525.22)	167.70 (489.24)	165.06 (52.73)	7.37 (0.52)	1.96×10^{-6}
自发性细菌性腹膜炎	3	166.02 (53.05, 519.59)	165.92 (484.05)	163.33 (52.19)	7.35 (0.52)	2.00×10^{-6}
免疫介导的肝炎	21	157.63 (102.35, 242.76)	156.97 (3 206.25)	154.65 (100.42)	7.27 (3.65)	9.65×10^{-38}
免疫介导性重症肌无力	3	153.75 (49.16, 480.87)	153.66 (448.37)	151.44 (48.42)	7.24 (0.51)	2.46×10^{-6}
免疫介导性肾脏疾病	4	152.47 (56.79, 409.32)	152.35 (592.73)	150.16 (55.93)	7.23 (0.98)	4.91×10^{-8}
免疫介导性肾炎	4	145.03 (54.04, 389.21)	144.91 (563.83)	142.94 (53.26)	7.16 (0.98)	5.90×10^{-8}
肿瘤破裂	6	141.63 (63.25, 317.13)	141.46 (825.60)	139.58 (62.34)	7.12 (1.65)	2.61×10^{-11}
东部肿瘤协作组体能 状态下降	12	132.35 (74.84, 234.04)	132.03 (1 540.95)	130.39 (73.73)	7.03 (2.77)	3.96×10^{-21}
免疫介导性胆管炎	3	132.25 (42.33, 413.15)	132.17 (385.64)	130.53 (41.78)	7.03 (0.51)	3.56×10^{-6}
血性腹水	3	131.14 (41.98, 409.66)	131.06 (382.39)	129.44 (41.44)	7.02 (0.51)	3.62×10^{-6}
自身免疫胰腺炎	5	128.49 (53.17, 310.52)	128.37 (624.16)	126.81 (52.48)	6.99 (1.34)	1.97×10^{-9}
急性胆管炎	7	126.54 (60.02, 266.76)	126.36 (860.13)	124.85 (59.22)	6.96 (1.89)	1.16×10^{-12}
暴发性1型糖尿病	9	120.19 (62.26, 232.00)	119.97 (1 049.73)	118.62 (61.45)	6.89 (2.30)	9.19×10^{-16}
感染性小肠结肠炎	9	115.88 (60.04, 223.65)	115.67 (1 011.88)	114.41 (59.28)	6.84 (2.29)	1.24×10^{-15}
细胞因子风暴	6	110.74 (49.52, 247.67)	110.61 (644.88)	109.46 (48.94)	6.77 (1.63)	1.04×10^{-10}

表 8 替西木单抗和度伐利尤单抗联合用药免疫相关不良反应

Table 8 IrAEs associated with the combined use of tremelimumab and durvalumab

PT	n/例	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)	FDR
免疫毒性	7	1 457.70 (660.61, 3 216.57)	1 455.66 (8 926.01)	1 277.02 (578.73)	10.32 (1.90)	1.13×10^{-19}
免疫介导性皮炎	27	483.31 (328.27, 711.58)	480.71 (12 354.21)	459.51 (312.11)	8.84 (4.17)	4.22×10^{-61}
免疫介导性肝病	57	451.07 (345.52, 588.87)	445.95 (24 265.01)	427.65 (327.58)	8.74 (5.29)	3.75×10^{-126}
免疫介导性小肠 结肠炎	91	393.97 (318.99, 486.58)	386.83 (33 765.06)	372.99 (302.00)	8.54 (5.90)	1.57×10^{-195}

表 8 (续)

PT	n/例	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)	FDR
免疫介导性垂体炎	9	318.87 (164.17, 619.31)	318.29 (2 762.13)	308.87 (159.03)	8.27 (2.35)	1.97×10 ⁻¹⁹
免疫介导性胰腺炎	8	307.43 (152.11, 621.36)	306.94 (2 369.61)	298.17 (147.52)	8.22 (2.15)	2.86×10 ⁻¹⁷
免疫介导性肾上腺 功能不全	13	289.57 (166.77, 502.81)	288.82 (3 627.98)	281.04 (161.86)	8.13 (2.96)	5.29×10 ⁻²⁷
免疫介导性心肌炎	24	242.49 (161.63, 363.81)	241.34 (5 613.99)	235.88 (157.23)	7.88 (3.92)	2.03×10 ⁻⁴⁷
自身免疫性胃炎	3	167.80 (53.61, 525.22)	167.70 (489.24)	165.06 (52.73)	7.37 (0.52)	1.96×10 ⁻⁶
免疫介导性肝炎	21	157.63 (102.35, 242.76)	156.97 (3 206.25)	154.65 (100.42)	7.27 (3.65)	9.65×10 ⁻³⁸
免疫介导性重症 肌无力	3	153.75 (49.16, 480.87)	153.66 (448.37)	151.44 (48.42)	7.24 (0.51)	2.46×10 ⁻⁶
免疫介导性肾脏 疾病	4	152.47 (56.79, 409.32)	152.35 (592.73)	150.16 (55.93)	7.23 (0.98)	4.91×10 ⁻⁸
免疫介导性肾炎	4	145.03 (54.04, 389.21)	144.91 (563.83)	142.94 (53.26)	7.16 (0.98)	5.90×10 ⁻⁸
免疫介导性胆管炎	3	132.25 (42.33, 413.15)	132.17 (385.64)	130.53 (41.78)	7.03 (0.51)	3.56×10 ⁻⁶
自身免疫性胰腺炎	5	128.49 (53.17, 310.52)	128.37 (624.16)	126.81 (52.48)	6.99 (1.34)	1.97×10 ⁻⁹
暴发性 1 型糖尿病	9	120.19 (62.26, 232.00)	119.97 (1 049.73)	118.62 (61.45)	6.89 (2.30)	9.19×10 ⁻¹⁶
细胞因子风暴	6	110.74 (49.52, 247.67)	110.61 (644.88)	109.46 (48.94)	6.77 (1.63)	1.04×10 ⁻¹⁰
免疫介导性不良反应	9	100.91 (52.31, 194.67)	100.73 (880.15)	99.77 (51.72)	6.64 (2.28)	4.03×10 ⁻¹⁵
免疫介导性甲状腺 功能减退	7	99.03 (47.02, 208.56)	98.89 (671.92)	97.97 (46.52)	6.61 (1.87)	5.70×10 ⁻¹²
免疫介导性大脑炎	3	97.23 (31.18, 303.18)	97.17 (282.91)	96.28 (30.88)	6.59 (0.50)	8.33×10 ⁻⁶
细胞因子释放综合征	106	83.32 (68.69, 101.08)	81.58 (8 373.27)	80.95 (66.73)	6.34 (5.25)	1.21×10 ⁻¹⁵⁷
肌无力综合征	4	68.69 (25.69, 183.67)	68.63 (264.84)	68.19 (25.50)	6.09 (0.94)	9.64×10 ⁻⁷
自身免疫性结肠炎	3	59.00 (18.96, 183.59)	58.97 (169.99)	58.64 (18.84)	5.87 (0.48)	3.27×10 ⁻⁵
免疫介导性肺病	7	52.25 (24.85, 109.85)	52.17 (349.61)	51.92 (24.69)	5.70 (1.79)	3.92×10 ⁻¹⁰
免疫介导性肌炎	8	35.76 (17.85, 71.62)	35.70 (268.91)	35.58 (17.76)	5.15 (1.91)	3.70×10 ⁻¹⁰
重症肌无力	20	34.42 (22.17, 53.43)	34.28 (644.17)	34.17 (22.01)	5.09 (3.10)	3.60×10 ⁻²³
自身免疫性脑炎	3	25.46 (8.20, 79.07)	25.44 (70.28)	25.38 (8.17)	4.67 (0.39)	3.11×10 ⁻⁴
自身免疫性肝炎	11	19.90 (11.01, 35.97)	19.86 (196.62)	19.82 (10.96)	4.31 (2.11)	7.03×10 ⁻¹¹
免疫性血小板减少症	13	17.75 (10.29, 30.60)	17.70 (204.57)	17.68 (10.25)	4.14 (2.24)	4.95×10 ⁻¹²
格林巴利综合征	5	13.24 (5.51, 31.85)	13.23 (56.47)	13.22 (5.50)	3.72 (0.94)	6.62×10 ⁻⁵
1 型糖尿病	7	13.20 (6.29, 27.71)	13.18 (78.70)	13.17 (6.27)	3.72 (1.36)	2.79×10 ⁻⁶
嗜血细胞性淋巴组织 细胞增多症	7	8.89 (4.24, 18.67)	8.88 (48.94)	8.88 (4.23)	3.15 (1.14)	2.91×10 ⁻⁵
类天疱疮	4	7.09 (2.66, 18.90)	7.08 (20.89)	7.08 (2.66)	2.82 (0.38)	2.93×10 ⁻³
自身免疫疾病	4	5.61 (2.10, 14.95)	5.60 (15.13)	5.60 (2.10)	2.49 (0.25)	6.26×10 ⁻³
史蒂文斯-约翰逊 综合征	8	4.40 (2.20, 8.80)	4.39 (20.95)	4.39 (2.19)	2.13 (0.71)	7.10×10 ⁻⁴

胞癌组在肝癌破裂 (ROR case-case = 87.29, $Q < 0.01$) 及免疫介导性肝脏疾病 (ROR case-case = 4.62, $Q < 0.01$) 方面显著富集; 非小细胞肺癌组则在细胞因子释放综合征 (ROR case-case = 4.71, $Q < 0.01$) 方面富集更明显。

(2) 排除其他 ICIs 作为可疑药物的敏感性分析: 共识别并剔除了 6 例 (0.2%) 报告, 其中其他 ICIs (均为阿特殊单抗) 被标记为 SS。剔除后剩余病例 2 579 例, PT 构成总体保持稳定, 前 50 位 PT 的重合度为 49/50, 前 200 位 PT 频数的 Spearman

秩相关系数为 0.998。关键 irAEs 条目的频数变化幅度极小。

3 讨论

3.1 不良事件人口学和地域分布特征

基于 FAERS 数据库,对替西木单抗与度伐利尤单抗联合应用在真实世界中的安全性特征进行了分析。共纳入 2 585 例联合用药报告,针对数据缺失问题,采取了以下策略:在人口学分析阶段,剔除年龄或性别信息缺失的个案;对于不良事件描述不完整或模糊的报告,仅在后续分析中使用记录完整的个案。描述性统计结果显示,男性患者比例(63.7%)显著高于女性(21.8%),这一性别差异可能与男性肺癌和肝癌发病率较高有关,根据 GLOBOCAN 2022 统计,全球肺癌发病率的男女比例约为 2.3:1、肝癌约为 3:1,这可能导致男性接受该联合治疗方案的机会更大^[12]。从年龄分布看,65 岁以上患者占比较高,可能与老年人群生理机能减退及免疫功能下降有关,提示老年男性可能属于该联合方案的不良事件高风险群体。从报告来源看,美国和日本上报的不良事件数量最多,可能与两国完善的药物监管体系和临床监测能力相关。此外,医疗专业人员提交的报告占大多数,这在一定程度上增强了本研究结果的可信度。就不良事件结局而言,导致住院、住院时间延长及死亡的案例占比较高,提示一旦发生不良事件,其临床后果可能较为严重。

3.2 不良事件报告数量的年度变化趋势

替西木单抗与度伐利尤单抗联合用药的不良事件报告数量在时间分布上呈现明显波动,这与 2 种药物的获批及临床推广进程密切相关。在 2018—2019 年联合方案尚未获正式批准时,不良事件报告数量很少,对应联合用药尚处于临床试验阶段,受试者规模小,报告主要来源于研究环境。2020 年相关报告数量急剧上升至 650 例,这可能与该年度多项关键 II 期临床试验结果公布,促进了对潜在安全信号的集中收集与报告。随后的 2021 年与 2022 年,报告数分别回落至 27 例和 34 例,表明联合用药进入了相对平稳的过渡期。而进入 2023—2025 年,报告数再次显著增加。这一趋势可能与联合方案在主要市场获正式适应证批准、被临床诊疗指南收录,以及真实世界中应用规模扩大等因素相关。由此可见,不良事件报告数量的波动不仅反映了该联合用药从临床试验到实际应用的全过程,也体现了监测

力度与用药规模的变化。

3.3 不良事件诱发时间分布特征

评估替西木单抗和度伐利尤单抗联合治疗的安全性,需要关注不良事件的诱发时间。本研究共纳入 1 089 例具有明确诱发时间的病例用于分析(占总样本的 42.1%),其余 1 496 例(57.9%)因日期缺失或不一致无法计算,故该部分结论需谨慎解读并定位为探索性结果。分析显示,不良事件主要集中在发生于治疗后的首月(占全部事件的 20.6%),随后逐月显著下降。从时间分布特征来看,平均诱发时间为 67.7 d,高于中位诱发时间 32 d,且标准差较大(150.6 d),说明数据呈右偏分布。这表明大多数事件在治疗初期发生,而少数较晚发生的延迟事件拉高了整体均值,也反映出不同病例在事件发生时间上存在差异。为更科学地评估发生率随事件的变化趋势,本研究采用生存分析中的韦伯分布进行拟合。当形状参数 $\beta < 1$ 且其 95% 置信区间也 < 1 时,提示不良事件发生率随时间呈下降趋势,符合早期失效模式。本研究结果显示 $\beta = 0.80$ (95% CI: 0.746~0.867),提示在联合用药治疗后,患者面临的不良事件风险在初期最高,并随时间逐步降低。因此,治疗后首月是患者安全管理的关键时期,临床医务人员与患者均需在此期间加强监测与关注。

3.4 不良事件阳性信号挖掘结果

通过 FAERS 数据库挖掘到替西木单抗与度伐利尤单抗联合用药不良事件报告 5 004 例,共检测到 176 个不良事件阳性信号,发生频次排名前 5 位的 PT 依次为腹泻、死亡、恶性肿瘤进展、细胞因子释放综合征、发热;信号强度排名前 5 位的 PT 分别为食管纵隔瘘、肝癌破裂、免疫毒性、维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导产生的蛋白升高、疑似药物性肝损伤。进一步分析发现,irAEs 阳性信号 35 个,涉及相关报告 523 例(选取标准包括直接包含“免疫”相关描述或明确为免疫介导的疾病),发生频次最多的 irAEs 为细胞因子释放综合征、免疫介导性小肠结肠炎、免疫介导性肝病等。信号强度最高的 irAEs 包括免疫毒性、免疫介导性皮炎、免疫介导性肝病、免疫介导性小肠结肠炎等。此外需特别说明,虽然部分不良事件名称中并未直接包含“免疫”等相关定语,但在免疫治疗背景下,其发生机制高度指向免疫介导的损伤,是临床实践中需首要鉴别的 irAEs,如结肠炎、肠炎、肝炎、心肌炎、肺炎、间质性肺疾病、肾炎、胰腺炎、脑炎、甲状腺

炎、垂体炎、肾上腺功能不全、多器官功能障碍、斑丘疹、多形性红斑、垂体功能减退、继发性肾上腺皮质功能不全、甲状腺毒症等。

3.4.1 非免疫相关阳性信号分析 本研究在分析中识别出一些可疑信号。其中信号强度排在前列的“肝癌破裂”值得重视。考虑到本研究纳入患者大多原发疾病为肝细胞癌，该信号可能提示一种罕见但致命的特殊风险。其潜在机制可能与联合免疫治疗有关，经药物激活的 T 细胞在肿瘤内及周围浸润，引发显著的炎症与坏死反应，可能导致血供丰富的肝癌病灶发生破裂。因此，临床实践中，对于存在巨大、薄壁或位置表浅肝癌病灶的患者，在启用该联合方案前，应审慎评估获益与风险。食管纵隔瘘等瘘性事件在免疫治疗背景下多为肿瘤、放疗等致局部结构脆弱基础上叠加免疫相关炎症或快速缩瘤坏死所致，虽低频但可能迅速危及生命^[13]。上述两类事件均建议在治疗早期强化症状监测与影像学评估。“肿瘤超进展”是另一个高强度信号。这一发现与近年来免疫治疗领域中备受关注的、可能因治疗引发肿瘤加速生长的现象相符^[14]。此外，分析中还观察到死亡、急性肾损伤等严重不良事件。此类事件可能不完全是药物直接毒性所致，在基线状况较差的晚期肿瘤患者中，也可能与疾病自然进展有关。同时，严重的临床结局往往更易被上报，这可能导致其报告发生率被高估。尽管 FAERS 数据本身无法确立因果关系，但这些信号为该联合疗法背景下“肿瘤超进展”等非典型反应提供了重要的真实世界线索。这提示在治疗初期有必要进行密切的影像学随访，以便及早识别此类特殊治疗反应。

3.4.2 免疫相关阳性信号分析 irAEs 是药品说明书【警告与注意事项】部分强调的重要不良反应类型。本研究也在此类不良事件中识别出强信号，与药品说明书中的描述基本相符，验证了本研究的可靠性。这一 irAEs 谱与替西木单抗与度伐利尤单抗的作用机制相符：ICIs 通过抑制 T 细胞表面的负性免疫调节分子功能，从而促进 T 细胞活化并释放细胞毒性物质以发挥抗肿瘤作用，有助于通过免疫机制打破免疫耐受、清除癌细胞。然而，打破免疫耐受也可能导致机体对正常组织的意外免疫损伤，破坏免疫稳态。从临床角度出发，本研究识别出的 irAEs 信号主要有两方面价值：一是验证性，即所发现的高频信号系统（如皮肤、胃肠、肝胆、内分泌、

肺/心血管等）与说明书记载及既往 RCTs 中常见的受累系统基本一致，有助于临床更准确地把握重点监测方向；二是排序性，即在相同系统内部，可提示哪些事件更为常见、哪些信号强度更为突出，为临床在资源有限条件下确定监测优先级提供参考依据。

(1) 与现有临床研究的对比与印证：POSEIDON III 期临床研究旨在评估不同联合方案在转移性非小细胞肺癌患者中的疗效^[15]。该试验分为 3 个治疗组：替西木单抗联合度伐利尤单抗及化疗（T+D+CT）、度伐利尤单抗联合化疗（D+CT）以及单纯化疗（CT）。结果显示，与单纯化疗相比，D+CT 方案显著延长了无进展生存期（PFS），而 T+D+CT 方案不仅在 PFS 上优于 CT，同时也显著提升了患者的总生存期（OS），且未显著增加治疗不耐受情况。在中位随访超过 5 年后，T+D+CT 组仍显示出相比 CT 组更优的长期 OS 获益，支持其作为转移性非小细胞肺癌的一线治疗方案^[16]。安全性方面，不同治疗组间 irAEs 的发生率存在差异：T+D+CT 组为 33.6%，D+CT 组为 19.2%，CT 组为 5.1%。其中，G3/4 级 irAEs 比例分别为 10.0%、6.9%、1.5%；导致严重不良事件的比例分别为 9.7%、6.0%、1.2%；引起治疗中止的比例分别为 5.8%、4.2%、0.6%。最常见的 irAE 包括甲状腺功能异常、间质性肺病、皮疹/皮炎、肝脏相关不良反应和结肠炎等。

HIMALAYA III 期临床研究数据显示，对于不可切除肝细胞癌患者，与索拉非尼单药相比，STRIDE 方案（单剂替西木单抗 300 mg 联合每 4 周 1 次 1 500 mg 的度伐利尤单抗）在 OS 方面表现出显著优势，度伐利尤单抗单药治疗组的 OS 也优于索拉非尼组^[17]，在 5 年随访中，STRIDE 方案相较于索拉非尼仍维持生存获益，且整体安全性可控^[18]。在安全性方面，需使用大剂量类固醇激素处理的 irAEs，在 STRIDE、度伐利尤单抗单药及索拉非尼单药各治疗组中的发生率分别为 20.1%、9.5%、1.9%。最常见的 irAEs 涉及肝脏、胃肠道（表现为腹泻/结肠炎）以及皮肤（如皮炎/皮疹）。

在 CASPIAN III 期临床试验中，针对广泛期小细胞肺癌患者，不同治疗方案组的 irAEs 发生率存在显著差异^[19]。度伐利尤单抗联合替西木单抗及铂-依托泊苷的三联治疗组为 36%；度伐利尤单抗联合铂-依托泊苷双药治疗组为 20%；而单纯铂-依托泊苷化疗组则为 3%。进一步分析显示，G3/4 级

irAEs 在三联治疗组、双药治疗组和单纯化疗组中的发生率分别为 14%、5%和低于 1%。

NCT02519348 试验评估了替西木单抗与度伐利尤单抗单用及联合治疗不可切除肝细胞癌的疗效与安全性^[20]。受试者被随机分配至替西木单抗联合度伐利尤单抗 (T300+D)、替西木单抗单药 (T) 及度伐利尤单抗单药 (D)。结果显示, irAEs 发生率在 T300+D 组最高, 达到 31.1%, T 组为 24.6%, D 组为 15.8%。提示联合用药方案中 irAEs 发生率升高可能归因于替西木单抗带来的额外免疫激活风险。

作为一种双重 ICIs 联合方案, 替西木单抗与度伐利尤单抗联用通过同时阻断多个免疫检查点, 增强免疫系统对肿瘤的攻击, 有助于克服单一免疫治疗可能产生的耐药性。然而, 双重免疫治疗也更为复杂。上述研究一致表明, 与单药治疗相比, 替西木单抗联合度伐利尤单抗能为患者带来更优且更持久的临床获益, 但 irAEs 发生率和严重程度也相应升高。irAEs 可累及任何器官系统或组织, 部分可能达到严重或危及生命的程度。根据美国国家癌症研究制定的常见不良事件评价标准 (CTCAE), irAEs 按严重程度分为轻中度 (G1/2 级)、重度 (G3/4 级) 乃至死亡 (G5 级)^[21-22]。上述研究中发生率较高的结肠炎、肝脏毒性以及皮炎/皮疹等 irAEs, 与本研究检测到的强信号高度一致, 这一吻合验证了本研究基于 FAERS 数据库进行信号挖掘的可靠性。

(2) 常见 irAE 的机制探讨: 在 ICIs 治疗过程中, 皮肤是最常受累的器官之一, 发生率为 30%~40%。临床表现多样, 主要包括斑丘疹、瘙痒、白癜风样色素脱失及银屑病样皮疹。此外, 也可能出现苔藓样、痤疮样等皮损, 严重者可伴发大疱性类天疱疮、皮炎等自身免疫性皮肤病, 甚至危及生命^[23]。具体机制涉及多种病理环节: CTLA-4 抑制剂削弱调节性 T 细胞功能, PD-1/PD-L1 阻断则活化效应 T 细胞并促进其向皮肤迁移, 通过细胞毒性作用损伤角质形成细胞与成纤维细胞, 引发斑丘疹、湿疹样变等^[24]; 活化的 B 细胞可产生一系列自身抗体, 包括抗核抗体、抗基底膜抗体等, 诱发大疱性或狼疮样皮损^[25]; 肿瘤与皮肤组织之间可能存在交叉抗原, 由此引发的交叉免疫反应是导致白癜风样病变的重要机制^[26]; 此外, γ 干扰素 (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-17 (IL-17)、

IL-22 等炎症因子升高, 可分别促进角质细胞凋亡、表皮屏障破坏与异常增生, 参与银屑病样皮疹及迟发型超敏反应的发生^[27]; 同时患者原有的皮肤炎症或损伤也可能因抗原暴露而加重局部反应^[28]。临床上, G1/2 级轻度皮损, 如轻微斑丘疹、局部瘙痒, 通常无需停用免疫治疗, 以皮肤屏障修复为基础, 再辅以外用糖皮质激素及抗组胺药对症处理后可继续用药。即便是范围较广的银屑病样皮疹或白癜风样反应, 若不影响患者的全身状况和生活质量, 仍可在积极对症处理下继续用药^[23]。若患者出现 G3 级及以上严重反应, 如大疱性类天疱疮或中毒性表皮坏死松解症, 应立即停用 ICIs 并尽快皮肤科会诊, 启动系统治疗, 可采取的措施包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、免疫抑制剂甚至血浆置换等, 以迅速遏制病情恶化^[29]。结合本研究发现的信号谱, 皮肤相关 ADE 在真实世界中亦较为突出, 提示在治疗起始阶段对皮疹、瘙痒等症状不应忽视, 应结合进展速度与伴随全身症状进行分级随访, 以减少由延误导致的重症化风险。

ICIs 相关的胃肠道不良反应, 以结肠炎最为突出, 其核心症状为腹泻, 常伴有腹痛、发热甚至腹膜刺激征, 目前, 内镜检查是诊断此类肠炎的金标准, 镜下可见黏膜水肿、血管纹理消失、糜烂、溃疡 (包括阿弗他溃疡) 及出血等表现, 有时与溃疡性结肠炎难以区分^[30-31]。具体发病机制尚未完全阐明, 现有研究提示主要与效应 T 细胞过度活化、大量淋巴细胞在肠道的浸润以及肠道菌群紊乱等因素有关^[32-33]。G1/2 级肠炎可对症处理。如果症状持续或出现新鲜血便, 则需要进行结肠镜和腹部 CT 评估, 同时予口服糖皮质激素。若出现 G3/4 级肠炎, 或虽为 G1/2 级肠炎但伴有脱水、发热、心动过速等全身症状时, 应立即停用 ICIs, 并静脉给予糖皮质激素治疗。若患者对初始激素治疗应答不佳, 则需要考虑联合其他免疫抑制剂, 例如英夫利西单抗或维多珠单抗等。此外, 部分常用于治疗炎症性肠病的药物, 如美沙拉嗪、甲氨蝶呤等, 也可能对改善 ICIs 相关性肠炎具有一定潜在作用。对于发生结肠穿孔、腹腔脓肿或中毒性巨结肠等严重并发症的患者, 应给予紧急外科处理^[34-35]。近年来, 粪便微生物群移植作为一种新型疗法, 与其他治疗方法联合应用, 在增强 ICIs 相关肠炎的治疗效果方面显示出潜力^[36]。本研究中腹泻、肠炎及结肠炎相关信号表现出高频且强信号的特征, 结合诱发时间多集

中于首月，提示应将胃肠道症状筛查纳入治疗早期随访的核心内容，并在出现血便、发热、脱水或腹膜刺激征等重症提示时，及时升级处置方案。

在肝胆系统方面，最常见的 G3 级 irAEs 包括天冬氨酸氨基转移酶升高、脂肪酶和淀粉酶升高，与本研究分析中观察到的肝胆信号一致。免疫相关性肝损伤的发生机制涉及多因素，目前认为，免疫耐受的破坏在其中扮演关键角色。免疫稳态失衡可引起肝脏中主要组织相容性复合物分子、共刺激分子及抗炎细胞因子等表达异常，从而介导肝损伤。此过程中“表位扩展”现象值得关注，即免疫反应从针对初始的特定抗原表位，逐渐扩展为针对更多自身抗原的非特异性广泛反应。ICIs 引起肿瘤细胞裂解，释放大蛋白质和抗原，在炎症微环境中被抗原呈递细胞摄取，激活新的 T 细胞克隆，最终介导组织损伤^[37-38]。具体而言，CTLA-4 抑制剂能诱导 Th1 细胞扩增，提升 IL-2、IFN- γ 、TNF 等促炎因子水平，进而激活细胞毒性 T 淋巴细胞与天然免疫细胞。它还可通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用导致调节性 T 细胞耗竭，降低其抑制功能^[39]。因此，CTLA-4 抑制剂的应用可能是引发 ICIs 相关肝毒性的关键因素，涉及肝脏自身免疫耐受的破坏、免疫细胞异常活化、肿瘤抗原释放、免疫微环境改变及免疫抑制性细胞功能受损等多个方面。这些机制相互作用，共同促使免疫系统攻击肝组织并诱发炎症反应^[40-42]。治疗上，一般原则是暂停免疫治疗直至肝酶指标改善，必要时使用类固醇。对于 G3 级及以上的肝毒性病例（ALT/AST > 正常值上限 5 倍，或 TBil > 正常值上限 3 倍）通常建议永久停用 ICIs，并接受系统性免疫抑制治疗^[43]。由于肝细胞癌人群本身存在肝功能储备波动、门脉高压及肿瘤相关并发症风险，本研究观察到的肝胆相关信号更提示应重视鉴别诊断与风险前移：建议更早区分免疫介导性肝损伤、肿瘤进展、梗阻性黄疸、感染及药物性肝损伤等不同情景，并根据分级与病因采取个体化管理。

内分泌系统同样是免疫治疗常影响的靶点。常见的内分泌 irAEs 包括甲状腺功能异常、垂体炎、肾上腺皮质功能减退及 1 型糖尿病^[44]。首先需要评估基线和治疗期间的甲状腺功能（如 TSH、FT4）、空腹血糖、电解质以及垂体相关激素（晨间皮质醇、ACTH 等）^[45]。对于疑似甲状腺功能异常者，在排除肿瘤及其他非相关因素后，应依据严重程度分级

管理，包括观察、对症治疗（如甲状腺素替代治疗/ β -受体阻滞剂等）、住院或紧急干预，且均需在 4~6 周后复查甲状腺功能。对于新发的头痛、视觉障碍等症状者，需行颅脑 MRI 检查，若发现垂体肿胀或垂体柄增厚，需考虑诊断为 ICIs 相关性垂体炎^[46]；肾上腺皮质功能减退可能导致肾上腺危象，表现为低血糖、低钠血、疲劳、低血压甚至休克，处理包括暂停 ICIs 并给予糖皮质激素及必要的激素替代治疗^[47]。若患者出现典型的多饮、多尿、口渴等高血糖症状或检测到血糖升高，在排除其他因素且基线无糖尿病史后，可诊断为 ICIs 相关性糖尿病，依据空腹血糖水平及是否合并糖尿病酮症酸中毒（DKA）进行分级管理，G1/2 级可继续 ICIs 并控制血糖，G3/4 级或出现 DKA 需暂停 ICIs、住院并申请内分泌科会诊^[44]。内分泌事件常隐匿起病，一旦失代偿则易进展为危重状态，本研究信号提示可将“乏力、低血压、低钠、低血糖及意识改变”等作为早期预警线索，与常规甲状腺功能筛查共同构成首月的重点随访模块。

心血管系统的 irAEs 虽然发生率较低（1%~2%），但后果可能非常严重，其中以心肌炎最为典型，其死亡率可高达 39.7%^[48-49]。该病机制涉及多种免疫细胞与心肌微环境之间的复杂相互作用。过度活化的 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞可释放穿孔素等介质损伤心肌组织，这种作用可能由心肌与肿瘤之间的共同抗原触发^[50]。同时，活化的免疫细胞还可促使巨噬细胞向促炎的 M1 表型极化，抑制其向修复性 M2 转化，导致持续炎症和组织修复受阻^[51-52]。在诊断方面，肌钙蛋白、脑钠肽等生物标志物是重要的筛查工具；心电图经济便捷；超声心动图可用于评估心脏结构和功能；而心脏磁共振则具有更好的诊断优势。心内膜心肌活检虽是“金标准”，但因有创性，仅推荐在非侵入性检查无法确诊的复杂病例中谨慎使用^[53]。治疗主要包括停用 ICIs、使用皮质类固醇以及提供对症和支持治疗^[54]。重症 ICIs 相关心肌炎患者病情进展迅速，预后极差，需考虑更强的免疫抑制治疗，条件允许时应及时进行血浆置换^[55]。心肌炎等事件在信号挖掘中未非高频事件，但其临床危重性高，建议纳入低频但伴随严重结局风险的范围，一旦出现胸痛、气促、心律失常或肌钙蛋白异常等，应优先排查免疫介导性心肌损伤并尽早启动专科协作。

细胞因子释放综合征本质上是免疫过度激活

导致的全身性炎症综合征，其发生是一个连锁反应，由某种触发因素启动，导致免疫细胞过度活化，进而大量释放 IFN- γ 等促炎因子，这些因子又会形成级联信号，进一步刺激免疫细胞和非免疫细胞释放 IL-1、IL-6 等炎症介质，形成正反馈循环。在此过程中，IL-6 发挥核心作用^[56-57]。临床表现呈现梯度递进特征，初始可仅表现为发热，随病情进展会出现低血压、毛细血管渗漏、缺氧、肺水肿等表现，部分患者还会并发多器官功能障碍、凝血障碍，极端情况下甚至会发展为多器官功能衰竭^[58]。实验室检查常显示 C 反应蛋白和多种细胞因子升高。目前，ICIs 诱导的细胞因子释放综合征尚未被正式纳入主要实践指南，也缺乏统一的诊断标准。在治疗上，托珠单抗是临床常用的一线药物，糖皮质激素常作为二线治疗^[58]。综合本研究结果，细胞因子释放综合征在真实世界报告中既属高频事件亦为重要警戒信号，且更集中于治疗早期，因此建议对“发热 - 低血压 - 缺氧 - 多器官功能障碍”这一临床演变过程建立明确的分级识别与处置升级路径。

4 结语

需要强调的是，信号挖掘所识别的结果在统计学上属于药物警戒信号，其意义在于提示“特定暴露情境下某事件报告比例异常”，而非确认因果关联。为将信号转化为临床可参考的风险管理信息，本研究提出可基于“发生频次 - 信号强度 - 严重结局 - 诱发时间”4 个维度对信号进行分层管理：首先，诱发时间分析提示不良事件多集中于治疗早期，因此建议将治疗启动后的首月作为核心监测窗口，并在此期间加强随访与筛查。其次，可建立以下 3 层差异化管理策略。

(1) 高频且临床可干预的 irAEs：以腹泻/结肠炎、免疫介导性肝炎、免疫介导性皮炎及细胞因子释放综合征等为代表。此类事件在真实世界中报告较多、临床路径相对成熟，宜采取“标准化识别 - 分级评估 - 及时干预 - 复评随访”的规范化管理模式，重点在早期识别、及时分级，避免延误导致症状加重。

(2) 低频但伴随严重结局风险的 irAEs：如心肌炎及神经系统毒性等。此类事件虽发生率低，但进展迅速，致死致残风险高，应采取更积极的前移筛查与快速升级策略，一旦出现可疑症状或关键实验室/影像异常，应优先排除免疫介导性损伤，并启动多学科协作，以降低漏诊与延误风险。

(3) 强信号且潜在威胁生命的特殊事件：如食管纵隔瘘、肝癌破裂、肿瘤超进展等，考虑到此类事件可能同时受基础疾病特征与治疗情境影响，FAERS 无法完成因果判定，其临床价值在于风险提醒与鉴别诊断前移。因此，对于具有相应高危背景或治疗早期出现快速恶化表现者，应强化影像学与病情动态评估，及时鉴别免疫相关损伤、感染、肿瘤进展及其他急危重并发症，并据此进行个体化处置。

综上所述，该分层框架将信号挖掘转化为可执行的风险管理的优先级与监测路径，对高频可干预事件强调规范化分级管理，对低频高危事件强调快速识别与升级处置，对强信号特殊事件强调鉴别诊断前移与动态复评，从而增强其在临床实践中的可用性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wei S C, Levine J H, Cogdill A P, *et al.* Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade [J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1120-1133.e17.
- [2] Desai A, Peters S. Immunotherapy-based combinations in metastatic NSCLC [J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 116: 102545.
- [3] Keam S J. Tremelimumab: First approval [J]. *Drugs*, 2023, 83(1): 93-102.
- [4] Alvarez-Argote J, Dasanu C A. Durvalumab in cancer medicine: A comprehensive review [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(9): 927-935.
- [5] U.S. Food and Drug Administration. FDA approves tremelimumab in combination with durvalumab for unresectable hepatocellular carcinoma [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2022 [2026-01-31]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tremelimumab-combination-durvalumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma>.
- [6] U.S. Food and Drug Administration. FDA approves tremelimumab in combination with durvalumab and platinum-based chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2022 [2026-01-31]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tremelimumab-combination-durvalumab-and-platinum-based-chemotherapy-metastatic-non>.
- [7] Darnell E P, Mooradian M J, Baruch E N, *et al.* Immune-

- related adverse events (irAEs): Diagnosis, management, and clinical pearls [J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(4): 39.
- [8] Casagrande S, Sopetto G B, Bertalot G, *et al.* Immune-related adverse events due to cancer immunotherapy: Immune mechanisms and clinical manifestations [J]. *Cancers*, 2024, 16(7): 1440.
- [9] Geisler A N, Phillips G S, Barrios D M, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5): 1255-1268.
- [10] Brown E G, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) [J]. *Drug Saf*, 1999, 20(2): 109-117.
- [11] U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 [EB/OL]. Bethesda: National Institutes of Health, 2017 [2026-01-31]. <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events>.
- [12] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [13] Fu T X, Chen J, Xiong B, *et al.* The first case of esophageal mediastinal fistula after immunotherapy for non-small cell lung cancer: Case report and literature review [J]. *J Cardiothoracic Surg*, 2025, 20(1): 9.
- [14] Champiat S, Dercle L, Ammari S, *et al.* Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1 [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1920-1928.
- [15] Johnson M L, Cho B C, Luft A, *et al.* Durvalumab with or without tremelimumab in combination with chemotherapy as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer: The phase III POSEIDON study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6): 1213-1227.
- [16] Peters S, Cho B C, Luft A V, *et al.* Durvalumab with or without tremelimumab in combination with chemotherapy in first-line metastatic NSCLC: Five-year overall survival outcomes from the phase 3 POSEIDON trial [J]. *J Thoracic Oncol*, 2025, 20(1): 76-93.
- [17] Abou-Alfa G K, Lau G, Kudo M, *et al.* Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(8): EVIDoa2100070.
- [18] Rimassa L, Chan S L, Sangro B, *et al.* Five-year overall survival update from the HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable HCC [J]. *J Hepatol*, 2025, 83(4): 899-908.
- [19] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, *et al.* Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1929-1939.
- [20] Kelley R K, Sangro B, Harris W, *et al.* Safety, efficacy, and pharmacodynamics of tremelimumab plus durvalumab for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Randomized expansion of a phase I/II study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27): 2991-3001.
- [21] Johnson D B, Nebhan C A, Moslehi J J, *et al.* Immune-checkpoint inhibitors: Long-term implications of toxicity [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(4): 254-267.
- [22] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Toxicities, Version 1.2026 [EB/OL]. PlymouthMeeting: NCCN,2026[2026-01-31].<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1548>.
- [23] Geisler A N, Phillips G S, Barrios D M, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5): 1255-1268.
- [24] Cham J, Zhang L, Kwek S, *et al.* Combination immunotherapy induces distinct T-cell repertoire responses when administered to patients with different malignancies [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000368.
- [25] Petitprez F, De Reyniés A, Keung E Z, *et al.* B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma [J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 556-560.
- [26] Teng Y S, Yu S. Molecular mechanisms of cutaneous immune-related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitors [J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(7): 6805-6819.
- [27] Kang J H, Bluestone J A, Young A. Predicting and preventing immune checkpoint inhibitor toxicity: Targeting cytokines [J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(4): 293-311.
- [28] Berner F, Bomze D, Diem S, *et al.* Association of checkpoint inhibitor-induced toxic effects with shared cancer and tissue antigens in non-small cell lung cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 1043-1047.
- [29] Bhardwaj M, Chiu M N, Pikhwal Sah S. Adverse

- cutaneous toxicities by PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: Pathogenesis, treatment, and surveillance [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2022, 41(1): 73-90.
- [30] Hughes M S, Molina G E, Chen S T, *et al.* Budesonide treatment for microscopic colitis from immune checkpoint inhibitors [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 292.
- [31] Zhang M L, Neyaz A, Patil D, *et al.* Immune-related adverse events in the gastrointestinal tract: Diagnostic utility of upper gastrointestinal biopsies [J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 233-243.
- [32] Simpson T R, Li F B, Montalvo-Ortiz W, *et al.* Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(9): 1695-1710.
- [33] Tegtmeyer D, Seidl M, Gerner P, *et al.* Inflammatory bowel disease caused by primary immunodeficiencies-Clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28(5): 412-429.
- [34] Abu-Sbeih H, Wang Y H. Management considerations for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis based on management of inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(5): 662-668.
- [35] Martins F, Sykietis G P, Maillard M, *et al.* New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): e54-e64.
- [36] Zhang F M, Cui B T, He X X, *et al.* Microbiota transplantation: Concept, methodology and strategy for its modernization [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 462-473.
- [37] Shojaie L, Ali M, Iorga A, *et al.* Mechanisms of immune checkpoint inhibitor-mediated liver injury [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(12): 3727-3739.
- [38] Cunningham M, Gupta R, Butler M. Checkpoint inhibitor hepatotoxicity: Pathogenesis and management [J]. *Hepatology*, 2024, 79(1): 198-212.
- [39] De Martin E, Michot J M, Papouin B, *et al.* Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(6): 1181-1190.
- [40] Wherry E J, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8): 486-499.
- [41] Arce Vargas F, Furness A J S, Litchfield K, *et al.* Fc effector function contributes to the activity of human anti-CTLA-4 antibodies [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 649-663.e4.
- [42] Gudd C L C, Au L, Triantafyllou E, *et al.* Activation and transcriptional profile of monocytes and CD8⁺ T cells are altered in checkpoint inhibitor-related hepatitis [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(1): 177-189.
- [43] Brahmer J R, Lacchetti C, Schneider B J, *et al.* Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768.
- [44] Chang L S, Barroso-Sousa R, Tolaney S M, *et al.* Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1): 17-65.
- [45] Ruggeri R M, Campenni A, Giuffrida G, *et al.* Endocrine and metabolic adverse effects of immune checkpoint inhibitors: An overview (what endocrinologists should know) [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(7): 745-756.
- [46] Dillard T, Yedinak C G, Alumkal J, *et al.* Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: Aeriuous immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes [J]. *Pituitary*, 2010, 13(1): 29-38.
- [47] Elia G, Ferrari S M, Galdiero M R, *et al.* New insight in endocrine-related adverse events associated to immune checkpoint blockade [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(1): 101370.
- [48] Wang D Y, Salem J E, Cohen J V, *et al.* Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [49] Mahmood S S, Fradley M G, Cohen J V, *et al.* Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1755-1764.
- [50] Axelrod M L, Meijers W C, Screever E M, *et al.* T cells specific for α -myosin drive immunotherapy-related myocarditis [J]. *Nature*, 2022, 611(7937): 818-826.
- [51] Moslehi J, Lichtman A H, Sharpe A H, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: Manifestations and mechanisms [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(5): e145186.
- [52] Munir A Z, Gutierrez A, Qin J, *et al.* Immune-checkpoint inhibitor-mediated myocarditis: CTLA4, PD1 and LAG3 in the heart [J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(8): 540-553.
- [53] Tamura Y, Tamura Y, Takemura R, *et al.* Longitudinal strain and troponin I elevation in patients undergoing immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *JACC CardioOncol*, 2022, 4(5): 673-685.

- [54] Brahmer J R, Lacchetti C, Schneider B J, *et al.* Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768.
- [55] Wu Y H, Xu Y Z, Xu L H. Drug therapy for myocarditis induced by immune checkpoint inhibitors [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1161243.
- [56] Thomas B C, Staudt D E, Douglas A M, *et al.* CAR T cell therapies for diffuse midline glioma [J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(10): 791-804.
- [57] Schroeder T, Martens T, Fransecky L, *et al.* Management of chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell-associated toxicities [J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(9): 1459-1469.
- [58] Tay S H, Toh M M X, Thian Y L, *et al.* Cytokine release syndrome in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: A case series of 25 patients and review of the literature [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 807050.

[责任编辑 高源]